



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

**SEGUNDO RELATÓRIO - BASES  
TÉCNICAS PARA DECISÃO DO USO  
EMERGENCIAL, EM CARÁTER  
EXPERIMENTAL DE VACINAS  
CONTRA A COVID-19**

**Instituto Butantan**



1	Sumário	
2	PREÂMBULO .....	3
3	HISTÓRICO .....	4
4	INTRODUÇÃO .....	5
5	ANÁLISE.....	11
5.1	CENÁRIO INTERNACIONAL.....	13
5.2	CARACTERÍSTICAS DA VACINA.....	15
5.3	DOS DADOS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO .....	15
4.5	DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA.....	19
4.5.1	Plano de Gerenciamento de Risco.....	19
6	DA DELIBERAÇÃO .....	21
7	DA DECISÃO .....	22



## 2 PREÂMBULO

Considerando a finalidade institucional da ANVISA de promover a proteção da saúde da população, bem como suas atribuições legais, conforme estabelecido no art. 6º e nos incisos III, VII e IX do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

Considerando que em 31 de janeiro de 2020, seguindo recomendação do Comitê de Emergência, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) para o 2019-nCoV;

Considerando que em 4 de fevereiro de 2020, foi publicada a Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020, que declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), em decorrência de casos suspeitos da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (SARS- CoV-2);

Considerando a Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020 que estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo Coronavírus (SARS-CoV-2);

Considerando as recomendações constantes no Guia nº 42/2020 que trata dos requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid19;

Considerando a necessidade de constante aperfeiçoamento das atividades de vigilância sanitária em função do contexto epidemiológico internacional, bem como o objetivo de dar celeridade e continuidade à disponibilização de vacinas para auxiliar na prevenção e no tratamento dos efeitos individuais e coletivos da pandemia da Covid-19, a Anvisa, como órgão regulador do Estado brasileiro, expressa neste relatório as bases técnicas para a decisão da Anvisa quanto a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, do processo submetido na Agência, referente à vacina contra a Covid-19:



- **Instituto Butantan (IB)**

**Coronavac** - Vacina adsorvida COVID-19 (Inativada) – **envasada no Brasil**

Fabricante: Sinovac Life Sciences Co., Ltd.

Envase e acondicionamento: Instituto Butantan

Parceria: IB/ Sinovac

Processo: 25351.901231/2021-16

### 3 HISTÓRICO

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi informada de um conjunto de casos de pneumonia de causa desconhecida detectados na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. O novo vírus, Coronavírus, SARS-COV-2, foi identificado como o vírus responsável pelos casos, em 7 de janeiro de 2020.

Na data de 22 de janeiro de 2020, entrou em funcionamento o Centro de Operações de Emergência - Coronavírus, coordenado pelo Ministério da Saúde, do qual a Anvisa passou a ser integrante.

A Anvisa instituiu, por meio da Portaria nº 74, de 27 de janeiro de 2020, um Grupo de Emergência em Saúde Pública para condução das ações da Agência, no que diz respeito ao novo Coronavírus. A Agência também participa como membro do Grupo Executivo Interministerial de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional - GEI-ESPII, estabelecida pelo Decreto nº 10.211, de 30 de janeiro de 2020.

Em 31 de janeiro de 2020, seguindo recomendação do Comitê de Emergência, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII).

Em seguida, na data de 4 de fevereiro de 2020, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020, que declarou Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN), em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus.



Na sequência em 7 de fevereiro de 2020, foi publicada a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, *que dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus.*

Durante todo o ano de 2020, muitas medidas e estratégias foram discutidas resultando na publicação de várias Resoluções de Diretoria Colegiada com caráter temporário e procedimentos extraordinários como forma de impedir o desabastecimento e ampliar o acesso a produtos e insumos utilizados no combate e prevenção ao Coronavírus.

Ainda no ano de 2020 foi publicada a Resolução RDC nº 444, de 10 de dezembro 2020, que estabelece a autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19 para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância nacional decorrente do surto do novo Coronavírus (SARS-CoV-2).

## 4 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo novo Coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros graves. O atual cenário epidemiológico revelou a necessidade de novas abordagens para disponibilizar alternativas terapêuticas em tempo hábil, reconhecendo que pacientes, profissionais de saúde e governantes estão dispostos a tolerar riscos maiores, especialmente os riscos de não ter todo o conhecimento necessário sobre a alternativa terapêutica, quando a morbidade da doença é significativa.

Até a data de 20 de janeiro de 2021 o Brasil registrou 214.147 óbitos por Covid-19 e 8.697.368 casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2, de acordo com os dados publicados pelo MINISTÉRIO DA SAÚDE a partir dos dados coletados das Secretarias Estaduais de Saúde.

Desde o surgimento e a rápida disseminação do SARS-CoV-2, seguiu-se um rápido incremento de pesquisas e colaboração global entre cientistas, universidades,



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

governos e fabricantes de imunobiológicos, unidos na corrida para obter em tempo recorde informações sobre a COVID-19. A sequência genética do SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, foi obtida por pesquisadores chineses em 07 de janeiro e publicada em 11 de janeiro de 2020, com amplo acesso aos pesquisadores de todo o mundo.

Cientistas em todo o mundo têm atuado para favorecer o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes. Com base no conhecimento sobre vacinas para outras patologias virais e os dados dos ensaios clínicos em andamentos, a comunidade científica acredita que a vacina pode ajudar a evitar a proliferação e os danos graves da COVID-19, como também pode proteger o indivíduo e o coletivo, particularmente, as pessoas com risco aumentado de desenvolver as formas graves da COVID-19.

As vacinas são produtos biológicos que funcionam com base num conceito simples e bem estabelecido: mimetizar a reação imune fisiológica, oferecendo ao sistema imunológico humano o estímulo necessário para que se desenvolva a imunidade sem que o indivíduo tenha que se expor aos riscos da infecção natural.

A imunidade adquirida após a infecção pelo COVID 19 pode ser uma proteção natural, no entanto a evidência atual sugere que a reinfeção pelo COVID 19 é incomum nos 90 (noventa) dias após a infecção inicial. A comunidade científica não sabe ao certo quanto tempo dura essa proteção, e o risco de doenças graves e morte por COVID-19 supera em muito qualquer benefício da imunidade natural.

É certo, que a vacinação contra a COVID-19 será uma ferramenta importante para ajudar a conter a pandemia, ainda que o uso de máscaras e o distanciamento social ajudem a reduzir a chance de se expor ao vírus ou de transmiti-lo a outras pessoas, sabemos que essas medidas não são suficientes. Assim, as vacinas com suas respostas imunológicas são essenciais para proteger o indivíduo e o coletivo, ou seja, o enfretamento dessa pandemia requer o uso de todas as ferramentas que possam ser disponibilizadas.



A vacinação contra a COVID-19 ajudará a proteção individual e coletiva, destacando nessa questão em particular, a importância e a prioridade mundial da vacinação dos profissionais de saúde, pois há evidências de infecções pelo SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde, além disso, destaca-se o papel essencial que eles desempenham na atenção à saúde dos pacientes. Portanto, o acesso precoce à vacina é fundamental para garantir a saúde e a segurança dessa força de trabalho essencial para o Brasil, protegendo não apenas os mesmos, mas também seus pacientes, famílias, comunidades e a saúde geral de nosso país.

Ainda que alguns países possam ter implementado o uso das vacinas para COVID 19, com base nos dados de segurança e imunogenicidade, o objetivo do desenvolvimento da vacina é obter evidência direta da sua eficácia para a proteção individual, possibilitando uma resposta coletiva contra a infecção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2). A OMS sugeriu que uma demonstração clara de eficácia (em uma base populacional), com estimativa de resposta superior a 50% deve ser um critério mínimo aceitável para qualquer vacina contra a COVID-19, além disso, a eficácia pode ser avaliada em relação aos estágios diferentes da doença, da sua eliminação e transmissão. Esta definição é necessariamente inespecífica e reflete as complexidades da avaliação da eficácia clínica de vacinas candidatas no contexto desse novo vírus.

Assim, uma vacina contra a COVID-19 capaz de reduzir qualquer um desses elementos pode contribuir para o controle da doença, onde não há medicamentos profiláticos eficazes e poucos tratamentos disponíveis.

Vários métodos são usados para desenvolver novas vacinas. É certo que a avaliação da eficácia de uma vacina é complexa para muitas doenças, mas particularmente no caso do SARS-CoV-2, onde a compreensão fundamental do vírus está evoluindo é ainda mais. Várias vacinas estão sendo testadas em todo o mundo, em estudos de fase inicial e algumas vacinas candidatas já estão em estudos de fase 3, que avaliam a eficácia e a segurança. Sabemos que para o Brasil, conhecido por suas



especificidades epidemiológicas, os quais envolvem estratégias desafiadoras, é importante que haja as vacinas disponíveis para o enfrentamento da pandemia.

Há diversas plataformas e tecnologias que podem ser relevantes em distintos contextos epidemiológicos. No entanto, as abordagens padronizadas para avaliar diferentes desfechos são importantes para permitir e garantir a confiabilidade das informações técnicas das diversas vacinas. Os ensaios clínicos se consolidaram como método de escolha para avaliação dessas intervenções, cada fase do ensaio clínico baseia-se em dados das fases anteriores e examina componentes de segurança e eficácia, assim os benefícios conhecidos e potenciais de uma vacina devem superar os riscos.

No Brasil, de acordo com o Regulamento Sanitário para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no país, o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) é o compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de uma vacina experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro e em tempos de pandemia, a autorização de uso emergencial e temporária de vacinas contra a COVID-19 que estão em fase experimental.

Na condução dos ensaios clínicos, a confirmação da infecção pelo SARS-CoV-2, é normalmente realizada por meio do resultado do exame RT-PCR é um desfecho primário apropriado para estudos de eficácia de vacinas, com uma estimativa resposta de pelo menos 50% de eficácia para ensaios controlados por placebo. No entanto, a proteção contra a doença grave e morte é difícil de avaliar em ensaios clínicos de fase 3, devido ao número de participantes necessários. Em vez disso, os dados para abordar este parâmetro podem estar disponíveis apenas em grandes ensaios de fase 4 ou estudos epidemiológicos feitos após a implantação generalizada de uma vacina.

Estudos de farmacovigilância solidamente estabelecidos garantem a avaliação contínua da segurança da vacina, não obstante, mais estudos sobre o efeito da





vacinação na gravidade da doença devem ser conduzidos, bem como sua capacidade de impedir a transmissão do vírus.

O efeito de uma vacina eficaz no curso da pandemia de SARS-CoV-2 é complexo e há muitos cenários potenciais após a implantação. A capacidade de uma vacina de proteger contra doenças graves e mortalidade é o parâmetro de relevância para a avaliação de eficácia, pois as internações hospitalares e de cuidados intensivos representam uma grande carga para os sistemas de saúde.

Para ajudar a disponibilizar produtos e medicamentos, incluindo vacinas, rapidamente durante a pandemia causada pelo novo Coronavírus, a Anvisa vem atuando para favorecer o acesso aos produtos sujeitos a vigilância sanitária. No caso particular das vacinas, a Agência criou um ambiente regulatório facilitado com instrumentos para regularizar as vacinas desenvolvidas para prevenir a infecção pelo Coronavírus. Os instrumentos regulatórios são: a [Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 444/2020](#) que autorizou o uso emergencial em caráter experimental e o [Guia nº 42/2020](#) que definiu os requisitos mínimos sobre as informações que devem ser submetidas à ANVISA para fins de autorização emergencial e temporária, é um instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório.

O instrumento da autorização de uso emergencial pode facilitar a disponibilização e o uso das vacinas contra a Covid-19, ainda que não tenham sido avaliadas sob o crivo do registro, desde que cumpram com os requisitos mínimos de segurança, qualidade e eficácia. Esse mecanismo é restrito a um público previamente definido e não substitui o registro sanitário. A modalidade de uso emergencial e temporário está prevista em regulamento e pode trazer benefícios a determinados e controlados grupos, como medida adicional para o enfrentamento da pandemia.

O procedimento de autorização de uso emergencial avalia a adequação da vacina contra a Covid-19 para o uso durante a atual emergência de saúde pública, permitindo que sejam adotadas estratégias para minimizar o mais rápido possível os impactos dessa pandemia. Entretanto, é importante que nessa avaliação os critérios de qualidade,



eficácia e segurança estabelecidos no guia da Anvisa e internacionalmente sejam considerados, bem como a avaliação dos pacotes de dados encaminhados na submissão contínua.

O instrumento da autorização de uso emergencial é um passo fundamental para o acesso às vacinas contra a Covid-19 no Brasil, no entanto deve-se enfatizar a necessidade de um esforço ainda maior na continuidade dos estudos clínicos, no monitoramento e na submissão do pedido de registro no Brasil. Os servidores da Agência estão trabalhando diuturnamente para avaliar todos os dados encaminhados pelas empresas, na expectativa que as vacinas alcancem os padrões de qualidade, segurança e eficácia necessários para o seu uso. Entretanto, ressalta-se a importância de as empresas garantirem o suprimento das vacinas para conter a pandemia, em especial para atender às necessidades das populações prioritárias em todos os lugares do Brasil.

A autorização de uso emergencial não é uma permissão para a introdução no mercado para efeitos de comercialização, distribuição e uso, isto é concedido por meio do registro sanitário, conforme expresso na Lei nº 6360/1976. Esta autorização será válida até que seja expressamente retirada pela Anvisa ou mediante a emissão de uma autorização de uso, distribuição e comercialização completa, ou seja, o registro sanitário.

A Anvisa pode revisar e ajustar as condições para o uso emergencial temporário em resposta a quaisquer resultados que seja considerado relevantes, incluindo, os dados e informações provenientes de outras autoridades reguladoras.

As empresas devem fornecer prontamente à Anvisa quaisquer outros dados, recomendações ou orientações que sejam gerados por eles, ou que de outra forma cheguem ao seu conhecimento, que sejam relevantes para o perfil de benefício/risco da vacina que seja relevante para a segurança e condições de uso. Assim, a empresa deve responder em tempo previamente estabelecido, a todas as solicitações da Anvisa para dados complementares adicionais relacionados ao processo de fabricação, qualidade do produto, eficácia, segurança e qualidade da vacina.



Há a necessidade da manutenção dos controles sanitários, sendo que o descumprimento dos requisitos estabelecidos na RDC n° 444/2020 está sujeita as penalidades previstas na Lei n° 6437/77.

A Anvisa, como órgão regulador do Estado brasileiro, mantém o compromisso de atuar em prol dos interesses da saúde pública. Diante do compromisso da transparência, da emergência e interesse públicos, esta Agência buscou comunicar-se com a sociedade, usando ferramentas para manter e ampliar o conhecimento dos trabalhos desenvolvidos. Ressalta-se as notas disponibilizadas no [Portal da Anvisa](#), o [Mapa das Vacinas, o andamento da análise das vacinas](#) e o [Painel](#) dinâmico com as informações sobre o status das análises e as documentações apresentadas pelas empresas, bem como as inúmeras concessões de entrevistas realizadas pelo Gerente Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Gustavo Mendes.

Deste modo, a contínua atualização das informações permite acompanhar passo a passo o andamento da submissão de documentos e a análise dos pedidos de uso emergencial de vacinas contra a Covid-19.

## 5 ANÁLISE

A avaliação dos dados foi realizada pelas áreas técnicas da ANVISA, Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed, Gerência Geral de Inspeção - GGFIS e Gerência Geral de Monitoramento - GGMon, que consideraram a ameaça representada pela emergência de saúde pública atualmente presente no Brasil e no mundo, bem como o benefício que pode advir do uso da dessas vacinas em discussão e em deliberação por esta Diretoria Colegiada da Anvisa.

A submissão da autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacina Covid-19 pelo Instituto Butantan foi recebida por esta Agência no dia 18/01/2021 às 11:09h, por meio do Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária-DATAVISA.

O processo foi inicialmente submetido com 206 páginas e complementado às 20:49h com mais 727 páginas. Em 20/01/2021 foi enviado novo aditamento com 122



páginas totalizando 1.033 páginas com informações e dados que foram analisados pelas áreas técnicas da Anvisa, além de complementações que foram entregues no dia de ontem.

A Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMed, Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS e Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMon iniciaram suas avaliações simultaneamente, no dia 18/01/2021, com a urgência que a solicitação requer.

Para este pedido, o Instituto Butantan fará o envase da vacina importada a granel da Sinovac, em frasco-ampola multidose. Destaca-se que as duas principais diferenças entre o primeiro pedido e este envolve o envasamento da vacina no próprio Butantan e em uma embalagem diferente, o frasco-ampola multidose.

O primeiro pedido, deliberado na Reunião Extraordinária Pública nº 001/21, autorizou o uso emergencial em caráter experimental das vacinas fabricadas pela Sinovac Life Sciences Co. Ltd, importadas pelo Instituto Butantan em frascos-ampola monodose prontas para o uso.

A análise da Agência se concentrou nas diferenças entre os dois procedimentos e que podem ter impacto na qualidade do produto final. Para produtos sensíveis como vacinas, mesmo pequenas mudanças de equipamento, método e forma de envase podem causar impacto e por isso é necessário avaliar com atenção as informações adicionais submetidas pelo Instituto.

Neste segundo pedido, a Anvisa considerou as novas informações submetidas no dia 18/01/2021, bem como aquelas já enviadas à Agência na primeira solicitação de autorização de uso emergencial feita pelo Instituto Butantan. Muitos documentos, estudos e dados são comuns aos dois pedidos e, portanto, não houve retrabalho.

As três áreas técnicas se manifestaram com relação a documentação apresentada pelas duas instituições, as avaliações estão presentes nos pareceres emitidos pelas gerências gerais. As versões públicas desses documentos estão presentes em links, constantes neste relatório.



Na presente data, temos o seguinte cenário sobre o andamento da análise da Vacina produzida pelo Instituto Butantan:

[Painel dinâmico sobre o andamento da análise das vacinas](#)

Diante dos pareceres técnicos, emitidos por equipe multidisciplinar de servidores especialistas de diferentes áreas da Anvisa e disponíveis nos respectivos processos de submissão, é possível observar que a via regulatória da autorização de uso emergencial estabelecida pela Anvisa envolve uma avaliação rigorosa dos dados de ensaios pré-clínicos, clínicos de fase I, II e III, bem como dados adicionais substanciais sobre segurança, eficácia, qualidade e um plano de gerenciamento de risco. Dessa forma, guiados pela ciência, assim como nas evidências, resultados e informações apresentados até o momento, referentes aos estudos clínicos, qualidade, as boas práticas de fabricação e monitoramento, os processos foram analisados pelas áreas da Anvisa competentes a cada tema que fizeram as conclusões que serão pontualmente apresentadas.

## 5.1 CENÁRIO INTERNACIONAL

Esses últimos meses têm sido marcados pelo anúncio da aprovação para uso emergencial ou definitivo de imunizantes contra a Covid-19 em diferentes países. Esse esforço de todos os envolvidos nessa grande conquista traz esperança de que a pandemia será superada e vidas poderão ser salvas com a imunização da população.

A Anvisa, Agência Reguladora do Brasil, também responsável pela aprovação do uso de vacinas, é reconhecida internacionalmente pelo seu trabalho técnico de proteção e promoção da saúde pública. É membro do Comitê Gestor do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH), fórum de discussão e harmonização dos requisitos técnicos para medicamentos em todo o mundo, bem como promoção de cooperações bilaterais e multilaterais com membros de outros países.

Em novembro de 2020, houve a aprovação da Anvisa no Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (PIC/S, do inglês Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) que aprova/reconhece a capacidade técnica do Brasil em melhorar a qualidade



dos medicamentos no País, além de possibilitar o aumento da competitividade das empresas nacionais nos mercados internacionais.

Também sobre a avaliação de vacinas, a Anvisa é pré-qualificada pela OMS. É o reconhecimento do papel da Anvisa na regulação de vacinas, na robustez da avaliação para concessão de registro desses produtos, comparável aos melhores do mundo, possibilitando que a OMS compre vacinas brasileiras para abastecer outros países.

Logo, a Agência mantém canais regulares de comunicação com outras agências regulatórias e organizações internacionais de saúde. A troca rápida de informações sobre questões de segurança pode ocorrer por meio de alertas rápidos. Ademais, a Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities – ICMRA) fornece uma estrutura para a troca de informações sobre iniciativas e melhores práticas relacionadas às emergências de saúde pública e à Covid-19.

A CoronaVac é uma vacina de 1ª geração, produzida a partir do vírus inativado, desenvolvida pela Sinovac Life Science Co. Ltd., será produzida no Brasil pelo Instituto Butantan por meio de uma parceria com a Sinovac Biotech, que realizou as etapas pré-clínicas e os estudos clínicos fase I e II na China. O Instituto Butantan patrocina e conduz o estudo clínico fase III no Brasil para solicitação do registro do produto. Após o início do estudo fase III no Brasil pelo Instituto Butantan, outros estudos fase III com a vacina adsorvida covid-19 (inativada) da Sinovac foram iniciados na Turquia e Indonésia.

O imunizante ainda não foi oficialmente registrado na China, mas foi autorizado em regime de uso emergencial em julho e anunciado oficialmente no mês agosto. Estão sendo imunizados funcionários do governo chinês, como profissionais de saúde e equipes que trabalham nas fronteiras.

A Indonésia começou a vacinação em dezembro, de forma gratuita, e estão sendo priorizados os profissionais que estão na linha de frente do combate à pandemia, como profissionais de saúde, policiais, militares e funcionários públicos. Já o Ministério da Saúde da Turquia fechou um acordo com a Sinovac para o fornecimento de 50



milhões de doses. A vacina ainda não foi oficialmente aprovada no país, mas segundo o governo turco, foi concedida uma autorização de uso antecipada, após os laboratórios do país confirmarem que a CoronaVac é segura. Também serão revisados os resultados preliminares dos testes da CoronaVac que estão sendo feitos no país. A imunização deve ocorrer em quatro etapas. A primeira prevê a imunização de profissionais de saúde e idosos.

O Chile fechou um acordo com a Sinovac para o fornecimento de 20 milhões de doses da vacina chinesa. Os profissionais de saúde, os trabalhadores do setor de transportes e os integrantes das Forças Armadas e forças de segurança serão priorizados em uma primeira etapa, informou o Ministério da Saúde. Embora tenha sido autorizada a importação da vacina, o processo de avaliação do uso emergencial da vacina está em análise, ainda sem decisão.

Até dezembro de 2020, 700.000 doses da vacina foram aplicadas.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS DA VACINA

**Nome da vacina:** Vacina Coronavac

**Composição Qualitativa:**

1 dose (0,5 ml) contém:

Antígeno do vírus inativado SARSCoV- 2 600 SU

Lista de excipientes: hidróxido de alumínio; cloreto de sódio; hidróxido de sódio; solução tampão de Fosfato; água para injetáveis

**Apresentação:** frasco-ampola com 10 doses

**Forma Farmacêutica:** suspensão injetável

**Indicação terapêutica:** Este produto é indicado para imunização ativa contra doença causada pela infecção pelo SARS-CoV-2 em indivíduos com 18 anos ou mais que sejam suscetíveis ao vírus.

## 5.3 DOS DADOS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Quando a empresa interessada solicita a Certificação de Boas Práticas de Fabricação-BPF, a petição é avaliada por servidores da Gerência-Geral de Inspeção e



Fiscalização Sanitária-GGFIS, seguindo procedimento operacional interno, que definirá a necessidade da realização de inspeção *in loco*, virtual ou reconhecimento de relatório de inspeção emitido por autoridade sanitária de outro país.

A inspeção é feita por servidores qualificados para garantir que uma fábrica, em qualquer lugar do mundo, cumpra com os requisitos determinados pela legislação brasileira. São avaliadas as estruturas físicas das áreas de produção, armazenamento e laboratórios de Controle de Qualidade, além de toda a documentação da Sistema de Garantia de Qualidade da empresa, conforme estabelecido na legislação vigente que dispõe sobre as diretrizes gerais de boas práticas de fabricação de medicamentos.

O cumprimento dos requisitos de boas práticas de fabricação representa que a empresa possui capacidade para produzir as vacinas com a qualidade esperada, com o mesmo padrão definido no registro em todos os lotes fabricados e que cumpre parte das exigências estabelecidas para o registro da vacina, sendo ainda necessário a comprovação da eficácia e segurança.

Contextualizando novamente este pedido, destaca-se que se refere à importação de bolsas de aproximadamente 200 L da vacina formulada e já estéril, fornecidas pela Sinovac, a serem envasadas nas linhas 1 e 2 do prédio 41 e embaladas no Instituto Butantan, na apresentação frasco-ampola multidose.

A Inspeção de Boas Práticas de Fabricação (BPF) nas instalações da empresa Sinovac Life Sciences Co., Ltd. (No. 21, Tianfu Street, Daxing Biomedicine Industrial Base of Zhongguancun Science Park, Daxing District, Beijing, P.R.China) foi realizada entre os dias 30/11/2020 e 04/12/2020 e a concessão da Certificação da empresa fabricante SINOVAC LIFE SCIENCES CO., LTD foi realizada por meio da publicação da [RESOLUÇÃO-RE Nº 5.299, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2020](#) (CERTIFICADO DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Produtos estéreis: Suspensões Parenterais de Pequeno Volume com Preparação Asséptica) e [RESOLUÇÃO-RE Nº 5.300, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2020](#) (Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos: Insumos farmacêuticos ativos biológicos: antígeno do vírus inativado SARS-CoV-2).





O Instituto Butantan é inspecionado sistematicamente de forma conjunta pelas Autoridades Sanitárias Federal (Anvisa), Estadual (CVS - Centro de Vigilância Sanitária Estadual de São Paulo) e Municipal (Covisa - Coordenadoria de Vigilância em Saúde) de São Paulo, e sua certificação vigente foi publicada através da RE 2.101 de 29/06/2020. Nos últimos cinco anos, houve inspeções em 13-24/07/15, 16-18/12/15, 10-11/03/16, 31/07 - 04/08/17, 20-24/08/18, 27-30/08/18, 07/11/18, 28-31/01/19 e 26-30/08/19. A próxima inspeção sanitária de rotina está agendada para a semana 08-12/02/2021, e seu escopo inclui as áreas para o processamento da Coronavac® e os demais produtos no portfólio do Instituto, como soros hiperimunes e vacina influenza.

Após a avaliação da documentação, especialistas da GGFIS emitiram [PARECER Nº 3/2021/SEI/COINS/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA](#). Como conclusão de toda a análise, a GGFIS relatou que *considerando a documentação apresentada no presente expediente nº 0233082/21-2, bem como na primeira autorização de uso emergencial (exp. 0091105/21-4) e na inspeção realizada pela Anvisa entre 30/11 - 04/12/2020 nas instalações da fabricante Sinovac Life Sciences Co., Ltd., e ainda tendo em vista o histórico de inspeções regulatórias da Anvisa e autoridades locais nas instalações do Instituto Butantan, para as atividades de envase e acondicionamento, é parecer desta GGFIS que as informações prestadas cumprem com as Boas Práticas de Fabricação para justificar o uso emergencial da vacina, no atual cenário pandêmico e de calamidade em saúde pública.*

#### 4.4 DOS DADOS SOBRE A SEGURANÇA E EFICÁCIA

Quanto à eficácia e segurança da vacina Coronavac foram apresentados dados clínicos pivotais obtidos de um ensaio clínico fase 3 que demonstram que até data de corte de dados de 16 de dezembro de 2020 para a análise interina de eficácia, houve proteção conferida pela vacina Coronavac contra COVID-19, com eficácia de 50,39% a partir de 15 dias após a segunda dose em participantes que receberam duas doses de vacina. Dessa forma os resultados de eficácia atendem aos critérios de eficácia estabelecidos no Guia 42/2020 e às diretrizes da OMS sobre o perfil alvo para vacinas



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

Covid-19. Um perfil de segurança aceitável para uma vacina pode ser estabelecido para a população geral, mas há dados escassos em idosos e em pacientes com comorbidades.

Apesar de algumas incertezas clínicas existirem, como a duração da proteção, perfil de segurança em longo prazo, possibilidade de indução de doença respiratória agravada pela vacina, eficácia em idosos e contra formas moderadas e graves da Covid-19, eficácia relacionada aos intervalos de doses, não demonstração do perfil de imunogenicidade com dados robustos obtidos do estudo clínico fase 3, não conhecimento sobre o possível decaimento de anticorpos, considerando a situação de Pandemia Covid-19, o perfil de eficácia e segurança da vacina Coronavac demonstrados são considerados aceitáveis para a indicação proposta.

Com base nas informações apresentadas pela Instituto Butantan, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos emitiu o **PARECER TÉCNICO** descrevendo as conclusões da equipe técnica quanto à segurança e eficácia, e, a Gerência Geral de Medicamentos assim informa:

Considerando o cenário de pandemia e diante dos dados e esclarecimentos apresentados na submissão desse segundo pedido de uso emergencial, entende-se que estes são suficientes para dar suporte à autorização provisória de uso emergencial da apresentação multidoso da vacina adsorvida covid-19 (inativada) fabricada pela Sinovac e envasada pelo Instituto Butantan, com o prazo de validade provisório do produto de 12 meses de validade, mediante o envio periódico dos resultados dos estudos de estabilidade em andamento e comunicação imediata à Anvisa de qualquer não conformidade identificada nos resultados desses estudos.

Considerando o contexto do uso emergencial, a documentação de qualidade apresentada foi considerada satisfatória, atendendo aos itens do Guia nº 42/2020 - Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Contudo, para o registro do produto em questão, outros documentos ainda deverão ser revisados e/ou elaborados para apresentação à Anvisa para posterior análise. Cabe ressaltar que novas exigências podem ser exaradas para permitir o registro desta vacina.



## 4.5 DADOS DE FARMACOVIGILÂNCIA

### 4.5.1 Plano de Gerenciamento de Risco

O processo de desenvolvimento de uma vacina, que costumava levar anos, foi desafiado pela pressão da pandemia da COVID-19, fazendo com que cientistas se desdobrassem para apressar a descoberta de imunizante contra o coronavírus. Neste contexto, de emergência de saúde pública, as vacinas avançaram os estudos clínicos Fase I e II, com número limitado de participantes e acompanhados por um período relativamente curto em condições controladas. Os estudos Fase III estão sendo concluídos, reforçando a importância de ações de acompanhamento intensivo, a fim de se monitorar a segurança e eficácia desses produtos após sua autorização.

A segurança e a eficácia das vacinas podem mudar conforme a população é exposta a elas, seja antes ou após a sua comercialização. Assim, os países devem possuir a capacidade de monitorar a segurança dos produtos registrados, pois o acompanhamento permanente proporciona o conhecimento necessário para tomar medidas para proteger a população, contribuindo com a saúde pública.

Para que este processo seja eficaz, é necessária a participação de todos os profissionais da saúde envolvidos. O estímulo à comunicação dos eventos adversos ao sistema de saúde o mais rápido possível, tanto pelos profissionais de saúde, quanto pelo cidadão deve ser reforçado.

No Brasil, a Gerência de Farmacovigilância - GFARM da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária - GGMON é sede do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos- CNMM, que representa o Brasil no Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde. Entre as suas atribuições está a identificação precoce de reações adversas novas e aumento do conhecimento sobre reação adversa pouco descrita e que tenha uma possível relação de causalidade com a vacina.

A Anvisa divulgou no dia 15/1 o [Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o Enfrentamento da Covid-19](#), que reúne



atividades já desenvolvidas pela área de Farmacovigilância da Agência em sua rotina, lições aprendidas com epidemias anteriores, na cooperação entre autoridades reguladoras de vários países do mundo, e estratégias específicas para monitorar os produtos destinados à pandemia de Covid-19.

O Plano de Monitoramento estabelece diretrizes e estratégias para apoiar a tomada de decisão regulatória em farmacovigilância durante a pandemia e se baseia no Sistema de Notificação e Investigação de Produtos em Vigilância Sanitária, no Programa Nacional de Imunização, nas Boas Práticas de Farmacovigilância e nas recomendações de organismos internacionais.

Foi criada uma sala de situação para a vigilância dos eventos adversos das vacinas contra Covid-19. É o chamado “MonitoraCovid-19”, que disponibilizará informações para subsidiar a tomada de decisão no âmbito regulatório, contribuindo para a transparência das ações de minimização ou interrupção dos possíveis riscos sanitários. Adicionalmente, haverá a reativação da Câmara Técnica de Farmacovigilância, instituída pela primeira vez em 2017, composto por especialistas com perfil técnico-científico de alto nível e que não fazem parte do corpo funcional da Anvisa.

Outro ponto a ser destacado é a integração dos sistemas VigiMed e e-SUS Notifica, que irá conferir maior robustez às análises de segurança e eficácia, bem como agilidade no envio das informações do monitoramento brasileiro à Organização Mundial da Saúde (OMS). A Anvisa estabeleceu uma articulação estratégica com o Programa Nacional de Imunizações (PNI) para a vigilância epidemiológica e sanitária dos eventos adversos pós-vacinação. Isso inclui ações para o monitoramento dos vacinados, processos de investigação epidemiológica, avaliação dos casos e classificação de causalidade, por exemplo. As ações do PNI representam um braço importante para as ações de farmacovigilância das vacinas no setor público.

A avaliação realizada pela Gerência de Farmacovigilância-GFARM/GGMON/ANVISA no Plano de Gerenciamento de Risco Versão 3.2 da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) apresentado pelo Instituto Butantan, considerou a



Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 444, de 10 de dezembro de 2020, bem como o as diretrizes do Guia nº 42/2020, de 02 de dezembro de 2020.

A GFARM concluiu que este Plano de Gerenciamento de Risco, no âmbito dos requisitos de Farmacovigilância, se apresenta em conformidade com o Guia nº 42/2020, a RDC nº 444/2020, a RDC nº 406/2020 e a IN nº 63/2020. Desta forma, as medidas adotadas para o gerenciamento de risco da vacina parecem ser compatíveis para o perfil de segurança conhecido até o momento. Mais informações sobre esta análise, consulte [PARECER TÉCNICO](#) emitido pela área técnica.

## 6 DA DELIBERAÇÃO

No dia 22 de janeiro de 2021 a Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL) realizou a 2ª Reunião Extraordinária Pública, para deliberar sobre o pedido de autorização de uso temporário e emergencial da vacina Coronavac. A reunião foi transmitida e gravada, e pode ser acessada por meio do link: [2ª Reunião Extraordinária Pública da Dicol - 2021](#).

A reunião foi aberta pelo Diretor-Presidente, Antônio Barra Torres e o tema em discussão foi relatado pela Diretora Meiruze Freitas, Diretora da Segunda Diretoria – DIRE2, da Anvisa. Compuseram a mesa da Diretoria Colegiada: Cristiane Rose Jourdan Gomes, Diretora da Terceira Diretoria – DIRE3, Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto da Quarta Diretoria – DIRE4 e Alex Machado Campos, Diretor da Quinta Diretoria – DIRE5.

A deliberação quanto à autorização temporária de uso emergencial foi precedida por apresentações das áreas técnicas GGFIS e GGMED, que relataram as avaliações realizadas, os achados, considerações regulatórias relevantes sobre os dados disponíveis até o momento e recomendações para apoiar a deliberação e decisão da Diretoria Colegiada.

As apresentações sobre a vacina, de cada uma das áreas podem ser consultadas aqui:



[Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos \(GGMED\)](#) - Qualidade, Segurança e Eficácia

[Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária \(GGFIS\)](#) - Avaliação quanto ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação

Após as apresentações técnicas de cada uma das áreas, passou-se à deliberação por parte dos Diretores da Anvisa.

## 7 DA DECISÃO

Após as apresentações técnicas de cada uma das áreas, passou-se à deliberação por parte dos Diretores da Anvisa, com as considerações, seguida por voto por cada Diretoria.

Os votos, na íntegra, podem ser consultados aqui:

[Voto Diretora Relatora](#), Segunda Diretoria

Voto Primeira Diretoria

[Voto Terceira Diretoria](#)

[Voto Quarta Diretoria](#)

Voto Quinta Diretoria

A autorização temporária de uso emergencial da vacina Coronavac fabricada pela Sinovac e envasada pelo Instituto Butantan foi aprovada por unanimidade pelos Diretores da Anvisa. Os efeitos da decisão passam a vigorar a partir da publicação do extrato de deliberação da reunião realizada hoje.